

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

N°

544

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

le Docteur Jean LEVIN

Diplômé de Sérologie,
Médecin Sanitaire et Colonial.

Né le 6 Août 1905

à Toul

LA RÉACTION

DE

CONGLOMÉRATION DE MÜLLER

SON APPLICATION AU DIAGNOSTIC

DE LA SYPHILIS

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

SENS

SOCIÉTÉ GÉNÉRALE D'IMPRIMERIE ET D'ÉDITION

1, RUE DE LA BERTAUCHE, 1

1932

LA RÉACTION
DE CONGLOMÉRATION DE MÜLLER
SON APPLICATION AU DIAGNOSTIC
DE LA SYPHILIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

le Docteur Jean LEVIN

Diplômé de Sérologie,
Médecin Sanitaire et Colonial.

Né le 6 Août 1905

LA RÉACTION

DE

CONGLOMÉRATION DE MÜLLER

SON APPLICATION AU DIAGNOSTIC

DE LA SYPHILIS

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

SENS

SOCIÉTÉ GÉNÉRALE D'IMPRIMERIE ET D'ÉDITION

1, RUE DE LA BERTAUCHE, 1

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen : V. BALTHAZARD

Professeurs :

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFÉNEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	N...
Clinique chirurgicale.	N., CUNÉO, LEJARS,
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
Clinique d'accouchements.	LEGUEU.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGEANT.
Professeurs sans chaire.	Léon BERNARD.
	MAUCLAIRE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	DONZELOT	JOANNON	PIÉDELIÈVRE
ALAJOUANINE	ÉGALLE	HALPHEN	PORTES
AUBERTIN	FEY	LABBÉ (Henri)	QUÉNU
BÉNARD (HENRI)	GASTINEL	LAROCHE (Guy)	RICHTER, Fils.
BROCO	GATELLIER	LEVEUF	SANNIÉ
BRULÉ	DE GAUDART	LÉVY-VALENSI	SÉZARY
BUSQUET	D'ALLAINES	LIAN	VALLERY-RADOT
CADENAT	GIROUD	MONDOR	(Pasteur).
CATHALA	HARVIER	MOREAU	VAUDESCAL
CHABROL	HAZARD.	MOULONGUET	VELTER
CHAILLEY-BERT	HOVELACQUE	MOURE	VERNE
CHEVALLIER	HUGUENIN.	OBERLING	VIGNES
DOGNON	HUTINEL	OLIVIER	TROISIERS

Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens :
MM. GUÉNIOT, LEQUEUX, LEROUX, NEVEU-LEMAIRE, RETTERER, ZIMMERN.

Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :
MM. ABRAMI, CHIRAY, DEBRÉ, DUVOIR, BASSET, CHEVASSU, HEITZ-BOYER, MATHIEU, MOCQUOT, PROUST, SCHWARTZ, LE LORIER, LÉVY-SOLAL, METZGER.

Chargés de cours : MM. MAUCLAIRE (professeur sans chaire), FREY, CHAILLEY-BERT, agrégé, LEDOUX-LEBARD, WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*tué à la guerre, le 22 août 1914, je dédie cette
thèse.*

*Que son souvenir me serve d'exemple et sache
me guider au cours de ma carrière.*

A MA MÈRE

*ce modeste témoignage de remerciement, pour
les sacrifices qu'elle n'a cessé de faire pour
moi.*

A MON BEAU-PÈRE

*pour qu'il sache combien je lui dois de grati-
tude et d'amitié sincère.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

dont j'ai suivi avec attachement les admirables conférences, et qui fut également mon maître au cours de mes études sur la sérologie et la médecine coloniale, je dédie cette thèse en témoignage de respectueux dévouement et d'admiration sincère.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PINARD

Médecin à l'Hôpital Cochin,

et qui fut mon Maître pendant plus de trois années, pour lui exprimer mon attachement respectueux et reconnaissant.

Que

MONSIEUR LE DOCTEUR DEMANCHE

Chef du Laboratoire central de l'Hôpital Cochin,

veuille bien trouver ici la preuve modeste de mon admiration, et de mes remerciements.

A MA FAMILLE

plus particulièrement à mon oncle et à ma tante, je dédie ces modestes pages, en témoignage d'affection et de vœux de bonheur.

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIRAND

Chef de Laboratoire du service du D^r Pinard.

Il n'a cessé de m'aider de ses conseils désintéressés et réitérés. Je tiens à l'en remercier ici une fois encore et à lui demander de me conserver l'amitié qu'il m'a toujours témoignée.

AVANT-PROPOS

Le sujet de cette thèse nous a été suggéré par M. le Docteur DEMANCHE, chef des travaux pratiques de l'Ecole de Sérologie de la Faculté de Médecine et chef du Laboratoire de secteur de l'hôpital Cochin. Nous avons eu l'avantage de suivre ses démonstrations; c'est lui qui nous a initié à la sérologie et qui nous a fait connaître la Réaction de Müller.

M. le Docteur Marcel PINARD, médecin à l'hôpital Cochin dont nous sommes fiers de dire que nous avons été l'élève pendant de longs mois au cours de nos études médicales, a généreusement mis à notre disposition les malades de son Service où nous avons puisé pour la plus grande partie nos observations personnelles.

M. le Docteur GIRAND a bien voulu lui aussi nous guider dans notre tâche nous laissant utiliser le laboratoire de M. le Docteur PINARD sans nous ménager ses conseils bienveillants.

Nous tenons à les assurer ici particulièrement de notre profonde gratitude pour leurs précieux conseils et leur expérience consommée et toujours bienveillante. Qu'ils veuillent bien trouver dans ces modestes pages en même temps qu'un hommage respectueux l'expression de notre dévouement.

INTRODUCTION

Notre intention n'est pas ici de faire l'éloge ni la défense du laboratoire, le sujet a déjà fait couler beaucoup d'encre et traité par d'autres mieux que nous ne saurions le faire. Il faut néanmoins convenir que les services qu'il rend chaque jour à la thérapeutique, tant par l'aide qu'il apporte à la précision du diagnostic que par le développement de son arsenal médicamenteux ne sont plus à compter.

Grâce à lui les erreurs sont devenues plus rares, le diagnostic plus rapide a permis des guérisons plus nombreuses. Il n'y a plus à compter les occasions où il a fourni au clinicien la preuve tangible, la certitude qu'il recherchait et qui lui manquait parfois pour entreprendre (sans lui souvent à l'aveuglette) un traitement dont les deux tiers de la valeur tiennent dans la précocité de son institution.

Il existe actuellement pour le dépistage de la syphilis (nous nous plaçons au point de vue strictement scientifique) deux groupes de réactions pratiquées sur le sérum sanguin. Les méthodes d'hémolyse, premières en dates, basées sur la découverte de BORDET-GENGOU et les méthodes de floculation.

Nous verrons plus loin, du reste, ce qu'il faut penser de cette division peut-être arbitraire, et si les différences qui semblent les séparer ne sont pas plus apparentes que réelles.

Les réactions d'hémolyse dont le type est réalisé par le Bordet-Wasserman, utilisent un artifice de lecture — le complexe hémolytique — et se pratiquent en deux temps; longtemps elles furent les seules employées et souvent, particulièrement en France, où on leur accorde la préférence. Ce sont, du reste, des méthodes qui ont longuement fait leur preuve et leur valeur est indiscutable malgré les erreurs qui parfois les entachent.

Vinrent ensuite les réactions, dites de floculation ou à lecture

directe qui sont d'ordre physico-chimique. Elles ont été introduites d'une façon relativement récente et jouissent d'une vogue particulière dans les pays anglo-saxons, l'Allemagne surtout où leur étude a été particulièrement poussée, plus « jeunes » que les précédentes il est impossible quand même de discuter leur valeur pratique qui s'affirme chaque jour un peu plus considérable au fur et à mesure que vont les expériences.

Les unes sont-elles meilleures que les autres, nous nous garderons bien de trancher définitivement cette question si controversée. Chacune possède, en tout cas, sa valeur particulière et leur nombre croissant ne sert qu'à nous donner plus de précision. Nous pensons toutefois, et tous ceux qui travaillent à cette question « pratiquement » seront de notre avis, que l'une ne doit pas être abandonnée au détriment de l'autre, chacune ayant sa sensibilité particulière avec les différents stades de la maladie.

Nous nous sommes ici attachés à la description d'une de ces méthodes de floculation, la dernière en date, celle du professeur MÜLLER, à Vienne, qui nous apporte avec une technique nouvelle, une sensibilité et une spécificité vraiment intéressante et, ce qui n'est pas non plus négligeable dans un service où le matériel employé est considérable, un manuel opératoire relativement aisé.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Avant d'aborder l'étude détaillée de la réaction de Müller, nous avons l'intention de retracer très brièvement l'étude des réactions, dites d'hémolyse, et comment on est arrivé aux réactions actuellement utilisées. Nous serons très bref car ce chapitre ne tient qu'une place accessoire.

L'idée de ces méthodes part d'une découverte d'ordre général : en 1901, avec BORDET-GENGOU qui trouve le principe d'une substance sensibilisatrice existant dans la plupart des sérums microbiens » mais dont l'application au diagnostic de la syphilis ne vient pas encore à l'esprit. Ce ne sera qu'en 1906 que NEISSER et BRUCK proposeront son application pour le dépistage de la syphilis. La découverte récente en 1905, par SCHAUDINN du tréponème pâle, agent vecteur de la maladie, démontrait la réalité microbienne du mal et semblait permettre d'obtenir un antigène spécifique. Le tréponème pâle se cultive mal et c'est alors que BRUCK et WASSERMANN montrent la valeur équivalente des extraits aqueux d'organes hérédo-syphilitiques au lieu de cultures pures. Une découverte de LEVADITI-MARIE en 1907, fruit d'expérience inattendue, va déplacer le problème en montrant que les mêmes résultats peuvent être obtenus avec des extraits d'organes sains, on arrivait donc déjà sans heurt à l'idée d'un processus d'ordre physico-chimique colloïdal étroitement apparenté aux phénomènes électriques. C'est la naissance des réactions de floculation et l'on voit déjà que l'une est issue de l'autre et somme toute n'en diffère pas remarquablement.

Engagés dans cette voie, les chercheurs se mirent au travail et tentèrent d'appliquer le principe qu'ils venaient de découvrir. Les noms de LEVADITI et YAMMAMOUCI (1907), SACHS-PORGES et NEUBAUER (1908), illustrent cette période et nous leur devons leurs travaux avec les extraits alcooliques cholestérinés.

Ces expériences restaient alors dans le domaine purement scientifique mais ne trouvaient pas leur application pratique car la technique était trop complexe, la lecture des résultats malaisée (floculats trop petits, mal formés), et surtout la méconnaissance des quantités respectives « du matériel utilisé » (antigène, sérum suspect) un peu laissés au hasard. Ce ne fut que peu à peu que les résultats s'organisèrent et que ces réactions passèrent réellement dans le domaine de la pratique.

Actuellement, les antigènes utilisés peuvent se diviser en trois groupes (d'après M. DEMANCHE):

1^o Les antigènes, dits simples, composés d'extraits organiques (la plupart du temps extraits alcooliques). Antigènes de VERNES, SACHS, GEORGI, MEINICKE (D. M.).

2^o Un 2^e groupe réunit les extraits alcooliques d'organes auxquels on a adjoint, en plus ou moins grande quantité, de la résine. C'est à DOLD (1921-1922) que nous devons l'idée de cette modification, nous pourrions prendre comme réaction type celle de MEINICKE (1923) au baume de Tolu. Il faut encore citer les noms de GALLERAND et DUJARRIC DE LA RIVIÈRE.

3^o Enfin, le troisième qui nous intéresse particulièrement, l'antigène de MÜLLER en faisant partie. Ici, l'extrait alcoolique d'organes contient de la cholestérine à un taux relativement élevé. Avec cette méthode on obtient un degré de précision plus grand en même temps qu'une sensibilité remarquable. En outre, la technique employée, loin de se compliquer, est devenue plus simple, partant plus facile à pratiquer.

Ce genre d'antigène était déjà couramment employé, et une réaction, précédant dans cette voie la réaction de MÜLLER, avait été mise en pratique par HECHT (1921) qui avait obtenu l'image typique en ballon que nous allons retrouver. Elle n'est, du reste, pas passée dans le domaine de la pratique

courante et ce fut le grand mérite de MÜLLER qui, précisant et simplifiant sa technique, la rendant aussi plus sensible, l'a rendue vraiment utilisable.

Réaction de Hecht.

Elle ressemble à la réaction de MEINICKE (D. M.) mais utilise comme antigène, au lieu d'un extrait alcoolique de cœur de cheval un extrait de cœur de bœuf.

On fait préalablement un titrage minutieux en présence de quantités progressivement diluées de sérums syphilitiques et non syphilitiques connus. Il faut 24 tubes pour chaque réaction et la maturation de la suspension se fait en 8 heures à l'étuve à 57°.

Le titrage effectué, et ceci une fois pour toutes, la réaction se pratique sur 3 tubes.

Dans le tube médian on dispose l'antigène, au taux de dilution précédemment trouvé par le titrage.

Dans chacun des deux autres tubes une quantité égale, mais à un taux différent (en plus ou en moins) de l'ordre du centième; enfin on ajoute 0,1 du sérum suspect. On peut faire, si on le désire, un tube témoin en remplaçant l'antigène dans un quatrième tube par de l'eau alcoolisée. Après 8 heures d'étuve à 37° on fait la lecture. S'il s'agit d'un sérum syphilitique (cas positif) on voit qu'il s'est formé dans le haut du tube (il est à conseiller d'utiliser des tubes étroits d'un demi-centimètre de diamètre environ), une masse compacte translucide, d'aspect muqueux à centre opaque.

S'il s'agit d'un sérum normal (cas négatif), au lieu de cette condensation le liquide reste normal, ne présente rien. Il reste clair. Toutefois, après un temps beaucoup plus long, une formation muqueuse peut apparaître à son tour, mais sans signification. Cette réaction est parfaitement applicable au liquide céphalo-rachidien, la lecture se fait de la même façon, il faut avoir soin d'utiliser une verrerie très propre et, nous le répétons, un tube d'un diamètre de cinq à six millimètres. En effet, dans un tube plus étroit le précipité risquerait ou bien de n'avoir pas la place pour se former ou

ajoute une forte proportion de cholestérine et l'on condense au bain-marie. On peut le conserver sous cet état, pendant une durée assez longue, mais les difficultés de la préparation qui dépend de bien des facteurs (qualité de la fibre musculaire cardiaque, précision du titrage de la cholestérine, concentration) ne permet pas sa fabrication dans un laboratoire ordinaire et MÜLLER a confié sa production à une maison allemande qui prépare l'extrait distribué dans le commerce.

Suspension colloïdale. — L'extrait primitif dont nous allons parler ne peut être employé directement. Il faut le diluer et c'est dans ce temps que réside la partie la plus délicate et aussi la plus longue de la réaction. Nous verrons du reste, en étudiant la deuxième méthode, les modifications apportées qui, bien que réclamant la même précision technique, ont fait gagner en temps et en simplicité. La technique exposée doit être suivie à la lettre si l'on veut obtenir des résultats pratiques.

1° Agiter fortement le flacon d'extrait (s'il contenait des cristaux de cholestérine dus à l'exposition au froid laisser à la température du laboratoire pendant quelques jours ou à l'étuve à 37° pendant 24 heures). Prélever 8 cm³ et les déposer dans une éprouvette bouchée à l'émeri. Plonger cette dernière dans un bain-marie, bain d'eau à 56° (les flocons lipoidiques qui pourraient se trouver en suspension dans le liquide se trouvent ainsi dissous).

2° Introduire dans un récipient de 45 mm de diamètre, 5 cm³ de solution physiologique (eau salée à 0,09 %) et 50 cm³ dans un récipient de dimension semblable. La solution ne doit pas dépasser 17° à un demi-degré près. Nous appellerons le premier récipient vase 1 et l'autre vase 2.

3° Jeter brusquement dans le vase 1 l'extrait alcoolique, cholestériné concentré, sortir du bain-marie et ajouter rapidement le contenu du vase 2. Il faut agir assez vite de façon que le temps qui s'écoule pendant cette préparation ne dépasse pas une seconde et demie à deux secondes. Une durée plus longue pourrait fausser les résultats et c'est celle choisie qui

a été reconnue comme la plus favorable à la dispersion de la suspension colloïdale.

4^o Répartir en éprouvettes de 18 à 20 mm. de diamètre et boucher au caoutchouc et mettre à l'étuve à 56° pendant 21 heures et non au bain-marie. L'antigène doit alors présenter un aspect louche, uniforme avec des tons irisés. Tous ces détails techniques devront être suivis avec précision si l'on veut éviter les causes d'erreurs (insister particulièrement sur la température qui ne doit jamais dépasser 18°) et sur l'intervalle séparant les deux temps de la dilution et la durée de maturation.

L'antigène dilué (préparé avec l'extrait du commerce) peut se conserver au moins 2 ou 3 jours, parfois 2 semaines, ensuite il devient inutilisable, on reconnaît ce fait à ce qu'il se forme dans le mélange colloïdal et jusqu'à sa surface des précipités. Un antigène qui présenterait seulement quelques flocons légers serait quand même utilisable. MILLER conseille, en ce cas, la centrifugation préalable (10 à 12 minutes).

Pratique de la réaction.

Nous avons maintenant résumé sous forme de tableau la pratique de cette réaction sur le sérum et le liquide céphalo-rachidien.

Le sérum suspect doit être préalablement inactivé par le chauffage à 56° pendant une demi-heure.

TUBES	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4
Sérum suspect inactivé	0,15	0,20	0,25	0,35
Antigène dilué.....	0,5	0,5	0,5	0,5

On peut supprimer le tube n° 4.

Agiter fortement, puis porter à l'étuve 7 à 9 heures, et laiss-

ser ensuite les tubes à la température du laboratoire 10 à 15 heures, puis faire la lecture.

Pour le liquide céphalo-rachidien la technique est la même. Il faut également l'inactiver et utiliser les doses croissantes suivantes :

0,05 — 0,10 — 0,15 — 0,30 — 0,45 — 0,90

La quantité antigène est de 0,3 partout.

Selon MÜLLER, l'examen du L. C. R. avec la M. B. R. L. utiliserait les doses suivantes :

L. C. R.	0,05	—	0,1	—	0,15	—	0,30	—	0,45	—	0,90
Antigène	0,3		0,3		0,3		0,3		0,3		0,3

Il est possible, si on ne possède que de petites quantités de L. C. R., de réduire proportionnellement les doses de L. C. R. et d'antigène. La durée d'étuvage est la même.

Lecture des résultats.

Nous ne dirons que quelques mots sur la lecture et sur l'interprétation des résultats, celle-ci devant faire l'objet d'une étude particulière à propos de la deuxième méthode (M. B. R. 2).

On obtient donc une floculation caractéristique dans les tubes lorsque l'antigène a été correctement préparé. Dans le cas contraire il ne se produit rien.

Il convient de faire une lecture en deux temps. La première de 7 à 9 heures après la sortie de l'étuve, c'est la lecture précoce. La deuxième ou lecture tardive, doit être faite au bout de 24 heures.

Nous résumons, dans le tableau suivant, la manière de lire et d'interpréter les résultats obtenus :

DEGRÉS DE RÉACTION	Quantités de sérum	Lecture précoce			Lecture tardive		
		0,15	0,20	0,25	0,15	0,20	0,25
I		—	—	—	—	—	+
I à II		—	—	—	—	+	+
II		—	—	—	+	+	+
II à III		—	—	W	+	+	+
III		—	—	+	+	+	+
III à IV		—	+	+	+	+	+
IV		+	+	+	+	+	+

Le W indique que la condensation du conglomerat est précédée quelquefois par la formation d'un précipité floconneux.

Sont caractéristiques de la syphilis, les résultats positifs (+) obtenus dès la première lecture par les degrés IV, III et II à III. I et I à II à la lecture tardive sont discutables et n'ont de valeur scientifique qu'au cas où le sujet examiné ne présente pas de symptômes graves autres que la syphilis, en ce cas, alors, le degré II devient certitude et I simple présomption. Ces cas ne sont pas extrêmement fréquents. Il nous reste maintenant à préciser les détails, la pratique et l'interprétation de la seconde méthode qui a été mise au point par MÜLLER d'une façon relativement récente, c'est à elle que nous nous sommes particulièrement attaché au cours de nos recherches.

Ici encore nous retrouvons l'antigène particulier et la formation typique du précipité que nous avons passé sous silence dans la réaction précédente.

Technique de la réaction de Müller (n° II).

L'antigène de MÜLLER est, comme la plupart des autres antigènes flocculents, un extrait de cœur de bœuf cholestériné. La différence essentielle réside dans la technique de la dilution de l'extrait (concentration de l'extrait mûr au bain-marie et dilution à chaud, en 2 temps, surtout M. B. R. I.). Par une concentration plus forte l'antigène devient plus riche en lipoïde et supporte, de ce fait, des quantités relativement élevées de cholestérine sans que l'état d'équilibre colloïdal de la solution soit troublé.

L'antigène qui est livré dans le commerce pour la pratique de la réaction de MÜLLER ne peut être utilisé directement; comme le précédent, il a besoin d'être dilué dans des conditions spéciales et bien établies et dont la technique doit être scrupuleusement observée. Il faut, en tout cas, remarquer que les modifications apportées ici par MÜLLER dans sa deuxième réaction l'ont rendue plus simple, plus maniable et, facteur qui n'est pas non plus négligeable, qu'elles réduisent considérablement le temps de l'opération. C'est là un point un peu délicat de la méthode mais qui ne présente rien de particulièrement difficile et se retrouve, du reste, dans les autres.

Confection de l'antigène colloïdal.

La confection de l'antigène colloïdal se fait en diluant l'extrait commercial dans une solution alcaline physiologique de sel de cuisine.

Il convient de préparer séparément :

1° Une solution mère de carbonate de soude à 3 % dont on pourra préparer à l'avance 100 gr. (cette solution se conserve très longtemps inaltérée) en faisant dissoudre 3 gr. de carbonate de soude anhydre pure dans 100 cm³ de solution physiologique (eau salée à 0,009). Nous aurons alors une solution mère (nous la désignerons par les lettres S. M.) que nous saurons diluer extemporanément au moment de la confection de l'antigène.

2° Une solution d'eau salée physiologique à 0,09 que nous obtiendrons en faisant dissoudre dans un litre d'eau distillée 9 gr. de chlorure de sodium pur.

La solution à utiliser (nous la désignerons par S. U. pour la distinguer de la S. M.) se fait en ajoutant 1 cm³ de la S. M. à 99 cm³ de la solution physiologique.

Technique de la dilution.

1° Se procurer une verrerie spéciale (ceci est très important et doit être suivi scrupuleusement sinon l'action de l'antigène peut être entravée ou faussée) :

A) une éprouvette graduée de 90 mm. de haut et de 16 mm. de diamètre;

B) un bocal de 50 mm. de diamètre et 10 cm. de haut;

C) une pipette graduée de 10 cm³;

D) une pipette au 1/10 de cm³.

2° Pratiquer la dilution de la façon suivante :

A) mettre dans l'éprouvette successivement et dans l'ordre 2 cm³ d'antigène pur; laisser couler dessus 3 cm³ de S. U. (eau carbonatée salée) de telle sorte que, la pipette tenue obliquement, la durée d'écoulement soit de 3 secondes environ. Une vitesse d'écoulement de 4 ou 5 secondes donnerait des antigènes d'action plus lente. Immédiatement après retourner l'éprouvette bouchée par le pouce pour obtenir un mélange homogène;

B) laisser reposer 12 minutes, c'est la durée de maturation indispensable;

C) verser rapidement dans le bocal d'abord les 5 cm³ d'antigène mûri, puis rapidement 25 cm³ de S. U. mesurés à l'avance dans une éprouvette graduée.

La température doit être à +17° pendant toute la durée de l'expérience et ne pas dépasser 20° de toute façon.

Nous avons ainsi obtenu 30 cm³ d'un antigène que nous allons pouvoir désormais utiliser directement. "

Étudions maintenant successivement la technique de la réaction :

1° Pour le sérum sanguin.

2° Pour le liquide céphalo-rachidien.

Nous dirons ensuite quelques mots sur la technique particulière de la centrifugation.

1° Technique de la R. B. M. II pour le sérum sanguin.

Nous avons résumé sous forme de tableau la pratique de cette réaction :

	TUBES N ^{os}			
	I	II	III	IV
Sérum suspect décomplémenté.....	0,10	0,15	0,25	0,35
Antigène dilué.....	0,5	0,5	0,5	0,5

Les sérums doivent être tout d'abord décomplémentés par chauffage au bain-marie à 56° pendant une demi-heure. La réaction se pratique sur deux ou quatre tubes, un seul même si l'on n'a que peu de sérum. Il n'y a pas de tube témoin.

Les plus petites doses se lisent, en général, après 24 heures de repos.

On ajoute donc 0,5 cm³ d'antigène respectivement à 0,10, 0,15, 0,25, 0,35 de sérum suspect. On retourne les tubes pour obtenir un mélange homogène, puis l'on porte au bain-marie pendant une demi-heure. On fait ensuite la lecture. Il est indispensable de se servir de tube calibré de 8 mm. de diamètre intérieur et de 5 cm. de haut. Les dimensions doivent être respectées, le diamètre intérieur surtout au millimètre près.

A la sortie du bain-marie on observe dans le tube positif un aggloméré blanc jaunâtre nettement arrondi en forme de ballon avec un centre plus opaque et blanc et des bords trans-

lucides. Il est suspendu librement dans le liquide et son diamètre est un peu inférieur à celui du tube. Le reste de la liqueur est clair et ne contient pas de flocon. Ce résultat est obtenu au bout de la première heure qui suit la sortie du bain-marie.

Le ballon est absolument typique: pour avoir de la valeur il doit être complètement formé, être caractéristique, flotter librement, ne pas être fragmenté. Le liquide restant doit devenir clair.

2^e Technique pour le liquide céphalo-rachidien.

La technique est la même, le liquide céphalo-rachidien doit être préalablement décomplémenté comme le sérum par chauffage à 56°. La dose d'antigène à utiliser est de 0,3. La dose de L. C. R. de 0,6, on n'utilise qu'un seul tube pour simplifier la réaction.

TUBE I	
Antigène	0,3
L. C. R.	0,6

3^e Technique de la centrifugation.

(M. B. R. Z.).

Il existe enfin une méthode de centrifugation, surtout intéressante pour le L. C. R. mais aussi applicable au sérum sanguin. Elle permet une lecture rapide dès la sortie du bain-marie et après 10 minutes de centrifugation. La dose de L. C. R. à utiliser est ici de 0,45 au lieu de 0,35 et dose unique. La quantité d'antigène est toujours 0,50.

Après mélange et séjour à l'étuve une demi-heure, mettre les tubes dans la centrifugeuse tournant à 2.000-2.500 tours pendant 10 minutes. On peut utiliser les sérums un quart d'heure à 20 minutes après leur sortie du bain-marie, ce qui

permet largement deux séries de centrifugation portant facilement le total des tubes examinés à 35 ou 40.

Lecture du résultat : ce n'est évidemment plus le ballon caractéristique mais un aggloméré de flocons plus ou moins nombreux souvent rassemblés dans le fond du tube. Ces agglomérés vont en augmentant de volume dans l'heure qui suit. Cette réaction de centrifugation est particulièrement intéressante pour le liquide céphalo-rachidien et lorsqu'on désire un résultat plus rapide.

*Lecture quantitative des résultats
avec le sérum sanguin.*

Normalement, avec les taux de sérum 0,25 et 0,35, on peut faire une lecture définitive de l'expérience après 3 ou 4 heures. Dans ce cas, les tubes qui donnent un résultat positif avec la dose inférieure (0,25) doivent être considérés comme complètement positifs (+++ ou ++) selon la formation du précipité.

Au cas où seulement la dose supérieure (0,35) floccule et que l'autre tube ne contient que des flocons légers, le résultat obtenu s'indique par +.

Si après 3 ou 4 heures au lieu d'un ballon net on n'obtient que des formes nuageuses incomplètement agglomérées même avec la dose supérieure on n'obtient que des réactions douteuses (+ ou — ou faiblement positives). Si les sérums sont négatifs on ne doit trouver à l'œil nu aucun trouble de l'état colloïdal granuleux, irisé que présente normalement l'antigène. Exceptionnellement, quelques points de précipitation s'obtiennent qui ne peuvent être réellement confondus avec la formation typique indiquée.

La lecture des doses faibles (0,10-0,15) ne sera faite que 24 heures après la sortie du bain-marie et l'interprétation devra être faite avec le même principe qu'avec les doses fortes en substituant les quantités.

Le tableau suivant résume la manière de faire ces lectures :

Lecture précoce après trois à quatre heures d'étuve			Lecture tardive après six à vingt-quatre heures d'étuve		
0,35	0,25	Lecture	0,15	0,10	Lecture
»	»	0	»	»	0
Flocons nua- geux	»	±	Flocons nua- geux	»	±
Agglomération nette	Flocons nua- geux	+	Agglomération nette	Flocons nua- geux	+
Ballon	Agglomération nette	++	Ballon	Agglomération nette	++
Ballon	Ballon	+++	Ballon	Ballon	+++

Technique de la centrifugation avec le sérum.

La désignation quantitative dans ce cas (de +++ à +) se fait selon l'importance du précipité formé et est laissée en grande partie à l'interprétation de l'opérateur. L'expérience apprendra rapidement à combler cette lacune et il est recommandable, surtout au début, de faire plusieurs lectures successives, d'heure en heure par exemple, pour se faire la vue. La plupart du temps, la quantité importante de conglomerat ne permettra pas les causes de doute.

Technique de la centrifugation avec le L. C. R.

La lecture est toujours la même et dépend encore de la quantité du précipité formé. Là aussi c'est une question d'habitude. Il est ici presque indispensable de faire plusieurs lectures en tenant compte de la durée qui sépare la dernière de la sortie du bain-marie. Si après 24 heures il n'y a pas de formation la réaction est = 0.

OBSERVATIONS

Souvent à côté d'une agglomération nette dans la plupart des cas positifs on se trouve seulement après 3 ou 4 heures en présence d'une floculation légère. Il convient de désigner ce résultat comme douteux ($\pm$) parce qu'il se retrouve non seulement chez les malades spécifiques faiblement positifs, mais chez certains non spécifiques atteints d'affections diverses (cancer, tuberculose évolutive, malades ayant subi une injection de dmelcos).

Tandis que dans ces cas la méthode de floculation habituelle semble donner, à la suite d'une floculation normale un résultat positif, la M. B. R. faite simultanément est souvent la seule à permettre de constater un résultat non spécifique (réaction de labilité) à cause de sa différenciabilité.

En présence de semblable divergence il faut répéter la réaction en utilisant de préférence la méthode de centrifugation qui est hautement spécifique. Le résultat est intéressant parce que rapide et probant.

CHAPITRE II

UTILISATION PRATIQUE DE LA M. B. R. ET OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous voici donc en possession d'une nouvelle réaction de flocculation qui vient s'ajouter à la liste fort importante de celles existant déjà. Devant l'abondance de la matière quelle sera l'attitude de celui qui s'occupe d'un laboratoire? Deux solutions extrêmes s'offrent à lui : ou bien s'encombrer l'esprit d'un nombre considérable de techniques ou de méthodes pour se tenir toujours au courant des dernières nouveautés — et parmi ces réactions beaucoup se ressemblent entre elles ou sont impraticables ou insuffisamment sensibles — ou bien écartant systématiquement tout ce qui est nouveau s'en tenir aux vieilles méthodes classiques sans s'occuper du mouvement scientifique. Il est bien évident qu'entre ces deux extrêmes la sagesse conseille une fois de plus un juste milieu et qu'il s'agit de savoir faire un choix judicieux parmi les réactions offrant le maximum d'intérêt, c'est-à-dire présentant un maximum de sécurité en même temps que de sensibilité et de maniabilité, ce dernier point n'étant jamais à négliger dans un laboratoire important : bien entendu, il ne devra être considéré que comme accessoire et il faudra se garder de lui donner une valeur telle qu'elle prenne la place d'une méthode solidement établie et basée sur une longue expérience à une autre imaginée à la hâte mais présentée sous un aspect particulièrement facile et brillant.

Pour faire ce choix il suffira de se rapporter aux expériences faites dans les laboratoires en comparant les résultats obtenus avec ceux des méthodes dont la réputation est déjà solidement établie.

Insistons encore une fois en passant la nécessité d'utiliser toujours de front les réactions d'hémolyse et de floculation qui se complètent parfaitement et sont souvent insuffisantes lorsqu'elles sont employées isolément.

**Utilisation clinique de la M. B. R. II
et parallèle avec M. B. R.**

L'utilisation pratique de la M. B. R. II équivaut au moins à celle de la M. B. R. I. La valeur de celle-ci a été faite au congrès de Copenhague qui la plaçait sur le même pied que la réaction de Kahn et loin devant les réactions d'hémolyse. Le tableau suivant que nous empruntons au docteur DEMANCHÉ permet de se rendre compte de ces faits :

RÉACTION	OPÉRATEUR	SÉRUM syphilitique 496 cas	SÉRUM douteux 7 cas	SÉRUM non syphilitique 492 cas
Conglomération	Müller	314	6	1
Kahn	Kahn	303	6	0
Kahn	Boas	289	6	3
Bordet-Wassermann	Jacobsthal	261	3	28
Bordet-Wassermann	Oto-Blumenthal	256	3	24
Bordet-Wassermann	Harrisson-Wyler	208	3	0

Nous avons gardé pour cet endroit ce tableau qui se rapporterait plutôt au chapitre où il est traité de la M. B. R. I mais les expériences nous ont montré qu'il garde toute sa valeur pour la M. B. R. II.

La lecture des résultats faiblement positifs ne doit être faite que concurremment avec la clinique, ce qui, du reste, est une règle générale bonne pour toutes les autres méthodes. L'examen du liquide céphalo-rachidien avec la M. B. R. II possède la même valeur spécifique qu'avec la M. B. R. I. La

M. B. R. II, aussi sensible que la M. B. R. I. l'emporte toutefois sur celle-ci par sa technique plus simple et sa rapidité plus grande.

En résumé, sensibilité, spécificité, aisance dans la technique et la lecture, telles sont les qualités essentielles requises qui devront guider notre choix. Accessoirement, le temps employé, la quantité de matériel utilisé, etc., pourront entrer en ligne de compte.

Ce sont là les caractéristiques d'une bonne réaction : nous allons essayer de montrer que ce sont celles qui distinguent la réaction de MÜLLER et que tous ces caractères qui sont les siens la mettent au premier rang, au moins égale sinon supérieure, par certains points, à celles existant déjà, ce qui nous fait désirer la voir passer un jour dans la pratique usuelle d'une façon courante.

Nous avons donc pratiqué, avec la M. B. R. II, une série d'expériences sur les liquides humains et liquides céphalo-rachidiens, expériences qui ont duré une année et dont le total atteint 700 environ.

Nous avons utilisé la technique que nous avons exposée précédemment en détail. Avant de rapporter nos observations nous sommes fondé à faire quelques remarques portant sur des points de détail que nous avons relevés au cours de notre travail.

Etudions donc succinctement les résultats que nous avons obtenus au cours de nos expériences personnelles et les observations particulières que nous avons pu faire.

Notre étude comporte l'examen de sérums ou liquides céphalo-rachidiens pris au hasard dans les laboratoires du docteur PINARD et du docteur DEMANCHE parmi les malades hospitalisés ou en traitement ambulatoire. Elles ont toutes été pratiquées concomitamment avec une autre réaction de floculation, la réaction de KAHN, et une réaction d'hémolyse, la réaction de HECHT, qui nous ont servi de point de comparaison.

Un fait d'abord se dégage de l'observation d'ensemble de ces résultats, fait bien connu mais qu'il n'est pas mauvais de voir une fois de plus confirmé; c'est la supériorité de la réaction de floculation sur les réactions d'hémolyse (avec

un très léger avantage pour ces dernières dans certains cas de syphilis récente) surtout dans les cas de vieille syphilis traitée. Il est indispensable de ne pas se contenter de la classique réaction de BORDET-WASSERMANN qui expose indubitablement à des erreurs de diagnostic, partant des échecs dans le traitement.

Examinons maintenant quelques points de détail ayant trait à la réaction même. Tout d'abord, ce fait si important de la température et sur lequel MÜLLER insiste tellement. Il indique de ne pas dépasser 17° et cela à un demi-degré près. Nous avons essayé sur une centaine de sérums de faire varier la température, nous sommes arrivés à cette conclusion que les résultats ne sont pas faussés dans une limite plus large et qui peut atteindre 21 à 22°. Toutefois, à cette dernière limite, des erreurs peuvent se produire et nous ne pensons pas qu'il faille dépasser 21°,5, ce qui nous laisse néanmoins une marge de maniabilité intéressante. Disons en passant, et la chose est évidente, que cette sensibilité particulière à la chaleur rend cette opération impraticable aux colonies à moins d'opérer dans des conditions spéciales telles que « pratiquement » on ne peut les réaliser.

Le docteur POEHLMAN indiquait déjà, dans un article paru dans un bulletin hebdomadaire de dermatologie de Leipzig, que souvent certaines réactions donnent des résultats apparemment positifs (avec formation en ballon un peu moins caractéristique cependant et souvent remplacé par un aggloméré en suspension) surtout *avec les plus petites doses de sérum* (0,15-0,5), se trouvent dans certaines maladies non spécifiques (infections aiguës, rhumatismes articulaires aigus, tuberculose, etc.). Nous avons, de notre côté, mis en évidence ce fait qui nous intrigua au début alors que nous n'avions pas encore connaissance de cet article et nous avons été frappé par son apparition dans presque tous les cas de chancre mou, traité par le dmelcos. Disons à ce sujet que nous avons constaté les faits suivants :

1° Les réactions de floculation (VERNES-KAHN) donnent parfois après injections intraveineuse de dmelcos (vaccination du chan-

cre mou) une sérologie fortement positive, la réaction de MÜLLER suit cette règle.

2^o L'apparition de la sérologie positive se fait en général de 6 à 8 jours après la première injection vaccinnante. En moyenne après la troisième injection.

3^o Le sérum perd au bout d'un certain temps sa fausse positivité et cela au bout d'une période qu'on peut fixer approximativement à un mois, avec toutefois des écarts considérables.

C'est ici surtout, comme nous le disions dans les lignes précédentes, que l'on voit apparaître cette réaction paradoxale **qui** donne un Müller positif « précocement » dans les tubes contenant les plus petites doses de sérum à « lecture tardive ». Ce phénomène particulier, bien établi et constaté sur une dizaine de cas est un facteur de grosse valeur quand il est possible de connaître le malade et doit aiguiller le diagnostic en cas de doute.

Nous voulons également insister sur l'excellence de la méthode de centrifugation qui permet une lecture facile et rapide. Nous croyons pouvoir affirmer qu'un retard d'une demi-heure (après la sortie du sérum du bain-marie) ne fausse pas les résultats, ce qui permet d'opérer sur un nombre relativement élevé de sérum (60 et même 80 lorsqu'on a pris l'habitude). Nous indiquerons ainsi un tour de main particulier pour le passage au bain-marie des sérums (ceci bien entendu n'a de valeur et d'importance qu'au cas où l'on est appelé à opérer sur un matériel important). Tout d'abord, au lieu de basculer chaque tube, ce qui occasionnerait une perte de temps considérable, on peut utiliser avec avantage l'agitateur de KAHN en le réglant convenablement et en ne dépassant pas une durée d'agitation de 1/4 à 1/2 minute. Ensuite, les tubes placés dans un panier métallique sont recouverts d'une planchette de liège garnie de caoutchouc (le caoutchouc mousse est le meilleur) sur laquelle on dépose une masse pesante, puis sont plongés dans le bain-marie. On évite ainsi la formation d'eau de condensation qui, en coulant dans les tubes, pourrait gêner la réaction. Enfin il serait, à la rigueur, possi-

ble de se passer de bain-marie mais avec une étuve on obtient souvent des résultats moins nets.

A titre purement indicatif nous dirons ainsi qu'avec une constance assez remarquable nous avons obtenu la formation de doubles ballons en employant une dose d'antigène supérieure à la dose généralement indiquée (en général le double ou les deux tiers en plus) ces formations pourraient avoir une importance surtout dans le cas d'une dmelcos puisqu'elles s'obtiennent surtout dans les tubes contenant la plus grosse dose de sérum. Une autre question également intéressante c'est l'inactivation des sérums. Elle est absolument indispensable. Pour notre part, tout au moins en ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien provenant des ponctions lombaires, nous croyons qu'il est possible de s'en passer. En tous cas, sur les 30 liquides céphalo-rachidiens nous avons pratiqué la réaction en double en inactivant et sans inactiver le liquide, les résultats que nous avons toujours obtenus ont toujours été concordants. Nous indiquons ici, à ce propos, la pratique telle que la préconise MÜLLER lui-même pour le liquide céphalo-rachidien et qui diffère un peu par les quantités utilisées de celle que nous avons indiquée plus haut.

L.C.R	0,05	— 0,1	— 0,15	— 0,30	— 0,45	— 0,30
Antigène	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

A notre avis, la seule réaction à pratiquer avec les liquides céphalo-rachidiens serait la méthode de centrifugation qui est, sans contredit, la plus intéressante en ce cas.

Nous avons groupé nos observations d'une façon arbitraire d'après les différents stades classiques de l'affection syphilitique en : syphilis primaire, syphilis secondaire, syphilis tertiaire, neuro-syphilis enfin hérédo-syphilis. Nous avons pratiqué en même temps trois réactions : une réaction d'hémolyse, celle de HECHT, une réaction de floculation, celle de KAHN enfin la réaction de MÜLLER.

Nous avons utilisé, dans la solution des résultats les signes suivants :

Résultat positif : = +, ++, +++ (selon le degré);

Résultat négatif = 0.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Syphilis primaire

A. V., premier examen le 18-9-1927, vient consulter pour une balanite datant de deux semaines avec blennorrhagie, chancre probable sous-préputial.

Examen sérologique,

Hecht ++
Kahn ++

On lui fait une série de Novar,

9-11-1927 : Hecht 00
Kahn ++

Une série de Novar,

18-7-1930 : Hecht ++
Kahn ++++

Une série de Novar,

16-10-1930 : Hecht ++
Kahn ++++

Une série de Novar,

19-12-1930 : Hecht 00
Kahn +

Une série de Novar,

6-3-1931 : Hecht 00
Kahn ++++
Müller ++

Une série de Novar,

22-5-1931 : Hecht 0
Kahn ++
Müller ++

Une série d'uclarsyl,

31-7-1931 : Hecht ++
Kahn ++++
Müller ++++

Une série d'uclarsyl,

24-11-1931 : Hecht 00
Kahn ++
Müller ++

Une série d'uclarsyl,

5-2-1932 : Hecht 0
Kahn ++
Müller ++

Le malade est actuellement en cours de traitement.

OBSERVATION II

V. J., 24 ans, garçon d'hôtel. Premier examen le 7-3-1931 présente un chancre du sillon balano-préputial apparu le 5 mars 1931, aurait peut-être eu un chancre antérieurement, il y a 10 mois, traité par une série intraveineuse, sans prise de sang préalable. L'examen actuel montre :

un chancre datant de 8 jours environ avec adénopathie inguinale. L'examen général est négatif.

Examen sérologique,

7-3-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller ++

Le malade ne se fait pas traiter tout de suite et est obligé de s'absenter, il revient le 2-6-1931.

Son examen sérologique donne :

Hecht ++
B.W. +++
C.M. ++
Vernes 22
Müller +++

On pratique en même temps une ponction lombaire qui donne le graphique suivant avec le benjoin colloïdal :

2		+	+	+								
1												
0	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Lympho =	0,8						Albumine =	0,22				
	0,6						B.W.	00				
	0,2						Taka-ara	00				

La réaction de Müller centrifugation = 0

OBSERVATION III

H. G., 28 ans, manoeuvre. Premier examen le 17-7-1930. Présente à cette date des chancrelles sur le fourreau; on fait un examen ultra-microscopique qui est positif, l'examen sérologique donne :

Hecht ++
Kahn ++

Traitement au Novar par série régulière : les examens sérologiques successifs donnent :

24-10-1930 : Hecht 0
Kahn +
29-11-1930 : Hecht 0
Kahn +++
10-3-1931 : Hecht 0
Kahn +
Müller 0
23-5-1931 : Hecht 0
Kahn 0
Müller 0

OBSERVATION IV

P. E., 23 ans, chauffeur. Est hospitalisé le 2-1-1931 pour bubon. On a fait 3 prises de sang successives avec un Hecht = 0, mais le 2-1-1931 on a :

Hecht ++
Kahn +++

Le malade présente un chancre du sillon avec adénopathie inguinale marquée.

On fait une série de sulfar,

10-4-1931 : Hecht 0
Kahn +++
Müller +++

Une série de sulfar,

22-5-1931 : Hecht 0
Kahn ++
Müller ++

Une série de sulfar,

31-7-1931 : Hecht A.C.
Kahn ++
Müller ++

On fait une série de bismuth pour continuer le traitement.

OBSERVATION V

H. M., 34 ans, sans profession. Premier examen le 27-2-1931, chancre mixte datant d'il y a 8 jours. On a fait une prise de sang qui a donné un B.W. positif.

L'examen sérologique refait à l'hôpital Cochin donne :

Hecht	++
Kahn	+++
Müller	+++

Le malade reçoit une série d'uclarsyl, mais interrompt son traitement parce qu'il refuse de se soigner.

Syphilis secondaires.

OBSERVATION VI

C. G., 33 ans. Le premier examen est du 27-2-1931. Elle vient alors consulter pour pharyngite datant de 5 mois environ qui aurait été traitée antérieurement avec un vaccin antistaphylococcique. L'examen général ne révèle rien, mais l'examen sérologique donne :

Hecht	++
Kahn	+++
Müller	+++

On fait une série de sulfar,

21-4-1931 :	Hecht	++
	Kahn	+++
	Müller	++

Une série de sulfar,

3-7-1931 :	Hecht	++
	Kahn	+++
	Müller	+++

On commence une série d'uclarsyl mal supportée, on continue le sulfar,

30-10-1931 :	Hecht	++
	Kahn	+++
	Müller	++

OBSERVATION VII

C. J., 37 ans, menuisier. Vient consulter le 9-3-1931 et présente à ce moment des syphilides papulosquameuses dans la région dorsale,

dont le début remonte à un mois environ et qui ont été traitées par l'oxyde de zinc. Le malade n'accuse pas d'accident primitif.

L'examen du malade montre, outre ces syphilides, une rate perceptible, une adénopathie épitrochléenne, les réflexes oculaires et tendineux sont normaux.

6-3-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

Une série de sulfar, et l'on cesse le traitement; le malade est rappelé par le service social,

2-10-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller ++

On fait une série d'uclarsyl, mais le malade ne suit pas son traitement régulièrement.

OBSERVATION VIII

C. E., 35 ans, vient à l'hôpital le 6-3-1931 sur les conseils de son médecin, son examen sérologique donne :

B.W. +++
Hecht ++

Elle présente à ce moment des syphilides psoriasiformes sur les bras et le thorax qui sont apparues depuis deux mois environ, en outre on trouve des plaques muqueuses sur la muqueuse vaginale sans ganglions inguinaux. Ulcération dans le fond du vagin, qui est un chancre probable, mais l'examen ultramicroscopique ne décèle pas la présence d'un tréponème.

6-3-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

Une série de sulfar,

26-6-1931 : Hecht 00
Kahn 00
Müller ±

La malade se contente d'une série d'uclarsyl et cesse son traitement.

OBSERVATION IX

B. A., 56 ans, blanchisseur. Premier examen le 2-9-1930, présente une roséole typique, l'examen primitif ayant passé inaperçu, il n'a pas été traité. A cette date :

Hecht ++

Une série de Novar,

31-10-1930 : Hecht ++
Kahn +++

Une série de novar interrompue parce que le malade présentait un eczéma des oreilles avec prurit.

25-11-1930 : Hecht 0
Kahn +

Une série d'oléo-bismuth,

6-3-1931 : Hecht 0
Kahn ++
Müller ++

Une série d'oléo-bismuth,

24-7-1931 : Hecht 0
Kahn ++
Müller +++

Une série d'oléo-bismuth,

6-11-1931 : Hecht 0
B.W. 0
C.M. 0
Kahn 0
Müller 0
Vernes 0

OBSERVATION X

C. J., 42 ans. M'a dit présenter du bégaiement depuis l'enfance, sa femme est actuellement en traitement pour syphilis. A l'examen, le 16-3-1930, on trouve des plaques de leucoplasie buccale très marquées surtout à gauche. On pratique une ponction lombaire qui donne, avec la réaction du benjoin colloïdal :

2		+	+	+		
1						
0	+	+	+	+	+	+
Lympho =	0,8				Albumine =	0,22
	0,6				B.W.	00
	0,6				Taka-ara	0

La réaction de Müller centrifugation = 0

L'examen dans le sang donne :

Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

On fait une série de sulfar et une série d'uclarsyl,

26-6-1931 : Hecht 0
Kahn $\pm$
Müller +++

Une série d'ucarsyl,

5-9-1931 : Hecht 0
Kahn ++
Müller ++

OBSERVATION XI

H. A., 19 ans, brocheuse, vient consulter le 5 mai 1929, est enceinte de 6 mois, n'accuse pas d'accident primitif mais présente une alopécie relativement peu importante, des plaques muqueuses vaginales et une affection collacocique.

A cette date, l'examen sérologique donne :

Hecht ++

On la traite avec le sulfar et le cyanure de mercure intraveineux :

Le 26 août 1929, accouche d'une fille vivante pesant 3.360 gr. (placenta 625 gr.), qui meurt à 7 mois de méningite. On refait un examen sérologique le 13-11-1929 :

Hecht ++

On lui fait une série de novar,

21-2-1930 : Hecht ++

Elle ne suit pas de traitement mais revient se faire faire une prise de sang le 15-4-1930, qui donne :

Hecht +
Kahn ++

Une série de novar,

4-11-1930 : Hecht ++
Kahn +++

Une série de novar,

10-3-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

La malade se traite fort irrégulièrement, est à nouveau enceinte et accouche le 9-8-1931 d'une fille vivante pesant 3.300 gr., placenta 380 gr.

OBSERVATION XII

B. J., 20 ans, vendeuse. Il s'agit ici d'une syphilis secondaire avec roséole évoluant sur un terrain probablement héréditaire; en effet,

on relève chez la mère 4 gestations qui ont donné : la première, un garçon bien portant, marié à l'heure actuelle; une fausse couche; une fille morte paralytique à 5 ans 1/2 et enfin la malade qui vient dans le service.

L'examen sérologique de la malade donne, le 14-2-1931 :

Hecht	++
Kahn	++++
Müller	++++

Elle n'est pas traitée et, le 10-3-1931, sa sérologie donne :

Hecht	++
B.W.	+
C.M.	++
Kahn	++++
Vernes	25
Müller	++++

Traité au bivatol et au sulfar,

22-5-1931 :	Hecht	0
	Kahn	0
	Müller	0

Nouvelle série d'injections,

26-6-1931 :	Kahn	0
	Müller	0

OBSERVATION XIII

T. A., 26 ans, chauffeur. Premier examen le 12 septembre 1930 :

B.W.	++
Hecht	+

Traitement Hg Cy et novar,

11-11-1930 :	Hecht	++
	Kahn	++++
	Müller	++++

6-2-1931 :	Hecht	++
	Kahn	++++
	Müller	++

10-3-1931 :	Hecht	+
	Kahn	++++
	Müller	++++

OBSERVATION XIV

L. J., 26 ans, homme d'équipe, présente des plaques muqueuses dans la bouche et a eu un chancre à la lèvre inférieure quelques mois auparavant.

10-1-1931 : Hecht ++
Kahn ++
Müller ++

On fait une série de novar,

20-3-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

Une série de sulfar,

10-11-1931 : Hecht 0
Kahn ±
Müller 0

Une série d'uclarsyl et le malade meurt accidentellement le 12-12-1931.

Syphilis tertiaire.

OBSERVATION XV

C. M., 31 ans. Elle est envoyée par le service social et jusqu'à présent a été traitée pour lésions aortiques d'origine indéterminée et nie toute spécificité antérieure. En janvier 1931, on fait par hasard un B.W. = +++ . On lui fait une série d'injections de 20 muthanol,

27-2-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

Une série d'oléo-bismuth qui donne une gingivite, puis une série d'uclarsyl qui est mal supportée, température, malaise général, une nouvelle série d'uclarsyl et une nouvelle série d'oléo-bismuth sont pratiquées,

28-12-1931 : Hecht +
Kahn ++
Müller +++

La malade se soigne irrégulièrement et ne peut être suivie.

OBSERVATION XVI

H. G., 64 ans, journalier. Premier examen le 24 octobre 1930, envoyé à la Pitié où il consulte pour troubles digestifs, la radio décèle dans la région préiliorique une image probablement néoplasique, le B.W. = +++

Le malade a contracté la syphilis en 1888 et n'a suivi aucun traitement. En 1898, s'est installée une paraplégie qui a duré un an;

le malade a été traité par une série d'injections intraveineuses puis a cessé son traitement. On reprend en janvier 1930 par une série de novar, à ce moment le malade présente une inégalité pupillaire peu marquée et des réflexes tendineux achilléens et rotuliens abolis.

23-12-1930 : Hecht ++
B.W. ++
Vernes 16

Une série de novar,

27-2-1931 : Hecht ++
Kahn ++
Müller +++

Une série de novar,

15-5-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

Une série de novar,

31-7-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

OBSERVATION XVII

D., 56 ans, charpentier. Premier examen le 27-10-1930; c'est un malade qui est soigné depuis 34 ans pour syphilis, n'accuse pas d'accident primitif, a été soigné dès la période secondaire (roséole) à Saint-Louis pendant 5 ans avec K.I., depuis 15 jours présente des crises d'étouffement nocturne avec céphalée frontale continue, l'auscultation cardiaque laisse entendre un double souffle de la base.

T.A: normale,
foie normal,
examen oculaire négatif,
réflexes tendineux normaux.

22-10-1930 : Hecht ++

Une série de Quinby et une série de Hg.Cy,

27-1-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

Une série d'oléo-bismuth,

5-5-1931 : Hecht ++
Kahn +++
Müller +++

On pratique une ponction lombaire qui se montre négative.

OBSERVATION XVIII

L. G., 36 ans. Premier examen le 23-2-1929, elle présente des troubles oculaires avec mydriase gauche et inégalité pupillaire, il s'agit d'un iritis syphilitique datant de 3 semaines environ.

3-7-1929 : B.W. +++

On fait une série de métar,

21-6-1929 : Hecht ++

20 injections de HgCy,

28-8-1929 : Hecht ++

10 HgCy,

11-10-1929 : Hecht ++

Kahn +++

Une série de bivatol amène une grande amélioration, la malade n'est plus obligée de porter de lunettes, on pratique à la même époque une ponction lombaire qui est négative.

Une série de Novar,

22-4-1930 : Hecht ++

Kahn +++

On fait encore deux séries de novar, la dernière amenant un ic-
tère léger avec vomissement, on suspend le traitement.

Une série de cardyl,

2-2-1931 : Hecht ++

Kahn +++

Müller +++

Une série de cardyl,

6-3-1931 : Hecht ++

Kahn +++

Müller +++

Une série de cardyl,

10-7-1931 : Hecht ++

Kahn +++

Müller +++

Une série d'uclarsyl,

2-10-1931 : Hecht ++

Kahn +++

Müller ++

Une série d'uclarsyl donne de l'eczéma du creux du coude, on fait
une série d'oléo-bismuth,

22-12-1931 : Hecht ++

Kahn +++

Müller +

OBSERVATION XIX

B. T., 47 ans, il s'agit d'une gomme sternale syphilitique (observation perdue),

6-3-1931 : Hecht A.C.
Kahn +++
Müller +

OBSERVATION XX.

D. F., 24 ans, foraine. N'accuse pas d'antécédents syphilitiques, ses réflexes sont normaux mais elle présente une alopécie considérable, une céphalée nocturne persistante et surtout une syphilide ulcéreuse de la langue.

17-3-1931 : Hecht +++
Kahn ++++

Une série de sulfar; puis elle abandonne son traitement.

OBSERVATION XXI

L. S., 19 ans, domestique. Premier examen le 11-1-1931, présente à cette époque une éruption papulo-squameuse généralisée avec céphalée persistante; les réflexes tendineux et oculaires sont normaux; on ne retrouve rien dans les antécédents héréditaires ni personnels.

16-2-1931 : B.W. ++++
Hecht +++
C.M. ++++
Kahn +++
Müller +++
Vernes 54

Traitement au sulfar,

3-3-1931 : B.W. ++++
Hecht +++
Kahn ++++
Vernes 44
Müller ++++

Neuro-syphilis.

OBSERVATION XXII

P. E., 35 ans, premier examen le 24-1-1930, c'est un vieux tabès déjà soigné en janvier 1929, le début de la maladie ayant passé inaperçu.

Le 24-1-1930 l'examen décèle des troubles oculaires marqués (inégalité pupillaire, défaut d'accommodation à la lumière, le signe d'Argyll est positif), abolition des réflexes rotuliens et achilléens, signe de Romberg.

A cette date :

Hecht 00
Kahn +

Deux séries de cardyl,

30-12-1930 : Hecht ++
Kahn ++++

Une série d'arquéritol,

27-2-1931 : Hecht ++
Kahn ++++
Müller ++++

Une série de sulfar,

9-6-1931 : Hecht ++
Kahn ++
Müller ++++

Une série d'uclarsyl,

18-8-1931 : Hecht +
Kahn ++++
Müller ++

Une série d'uclarsyl,

3-11-1931 : Hecht 00
Kahn ±
Müller ++

Une série d'uclarsyl,

19-1-1932 : Hecht ++
Kahn ++++
Müller ++++

Actuellement suit son traitement.

OBSERVATION XXIII

R. F., 66 ans, chauffeur, a fait une congestion cérébrale en juillet 1928 suivie d'aphasie qui a été en s'améliorant progressivement. Même manifestation à 4 mois d'intervalle (octobre 1928). Actuellement le malade présente une dysarthrie permanente et une perte considérable de la mémoire, aurait présenté un accident primitif en 1913 (ulcérations du gland).

2-2-1930 : Hecht ++
B.W. +
C.M. ++
Kahn ++
Vernes 4

On pratique une ponction lombaire qui donne, avec la réaction du benjoin colloïdal, le graphique suivant :

2	+	+	+	+	+						+	+	+
1						+				+			
0							+	+	+			+	+
Albumine =	0,85									Taka ara	++		
Lympho =	2,3									B.W.	++		
	2												
	1,3												

Impaludé le 15 février 1930, ce qui amène une amélioration considérable, le 19-4-1930 la mémoire reparait, la parole devient plus aisée, et le 15-4-1931 on fait une nouvelle ponction lombaire, avec le benjoin colloïdal :

2		+	+	+	+	+	+	+					
1		+								+			
0		+									+	+	+
Albumine =	0,45									B.W.	+++		
Lympho =	3,2									Taka ara	++		
	2,4												
	1												

On pratique la réaction de Müller avec centrifugation qui donne :

Müller C. ++

Dans le sang :

Hecht = A.C.

Kahn +

Müller +++

OBSERVATION XXIV

M. X., 49 ans, syphilis ancienne non traitée, à l'heure actuelle troubles de la mémoire, dysarthrie et tendance par intermittence à la mégalomanie; le 17 septembre 1931 la ponction lombaire donne, avec le benjoin colloïdal, le graphique suivant :

2		+	+	+	+	+	+	+					
1		+								+			
0		+									+	+	+
Lympho =	5,2									B.W.	++		
	4,1									Taka ara	+		
	4												
Albumine =	0,75												

Avec la centrifugation Müller, on a : Müller C. ++

Dans le sang :

B.W. ++

Hecht +++

Kahn ++
Müller +++

Après impaludation on trouve, le 13 novembre 1931 :

B.W. 0
Hecht +
Kahn ++
Müller ++

OBSERVATION XXV

R. X., 60 ans, rentier, vieux tabétique présentant un signe d'Argyll très net, un Romberg assez accentué et une abolition complète des réflexes rotuliens; il aurait contracté la syphilis il y a 23 ans et se serait traité très irrégulièrement.

Le 16 juillet 1931, l'examen sérologique donne :

B.W. 0
Hecht 0
Kahn ±
Müller +

Pas de signe de P. G., on fait 3 séries de novar et le 29 août 1931 :

Hecht 0
Kahn +
Müller ++

10-9-1931 : Hecht 0
Kahn ±
Müller ++

OBSERVATION XXVI

R. E., 50 ans, ménagère, vient consulter pour crises douloureuses gastriques ne cédant qu'à la morphine. L'examen général montre l'inégalité pupillaire, pas de signe d'Argyll, une abolition complète des réflexes tendineux, achilléens et rotuliens.

30-7-1930 : B.W. 0
Kahn 0

Néanmoins on institue un traitement antisypilitique avec HgCy, les crises vont en s'améliorant, mais la malade se traite irrégulièrement.

31-9-1931 : Hecht 0
Kahn ±
Müller ++

fance; il y a 3 ans aurait suivi un traitement qui aurait produit de l'amélioration, mais ne l'a pas continué. Dans les antécédents héréditaires on ne retrouve pas grand'chose, si ce n'est une fausse couche de la mère. La malade présente néanmoins une voûte palatine ogivale, le nez un peu en lorgnette, une taroupe et un espace entre les incisives supérieures.

Le 6-3-1931, l'examen sérologique donne :

Hecht	0
Kahn	+++
Müller	+++

On fait une série d'HgCy et de lipiodol,

29-9-1931 :	Hecht	0
	Kahn	+
	Müller	+++

Deux séries de HgCy et de lipiodol,

12-12-1931 :	Hecht	0
	Kahn	+
	Müller	+

Les quelques observations que nous avons détaillées ci-dessus vont nous permettre d'établir désormais nos conclusions.

Nos expériences ont porté au total sur 679 cas pris au hasard dans les sérums et les liquides céphalo-rachidiens fournis au laboratoire central de l'hôpital Cochin. En bloc, les résultats positifs que nous avons obtenus se chiffrent de la façon suivante, avec les 3 réactions utilisées :

Réaction de Hecht, 389 cas.

Réaction de Kahn, 413 cas;

Réaction de Müller, 417 cas.

Dans tous ces cas de syphilis dûment caractérisée et pour la plus grande partie régulièrement traitée, nous pouvons déjà remarquer la position avantageuse que prennent les réactions de floculation sur celles d'hémolyse et le léger avantage obtenu par la réaction de MÜLLER sur celle de KAHN.

Ces chiffres sont éloquentes par eux-mêmes et pourraient, dans une certaine mesure, se passer de commentaires. Ils permettent, en tous cas, d'établir, d'une manière péremptoire, la sensibilité de la méthode. En effet, ici, de même que dans les

observations que nous avons rapportées, elle s'établit nettement et cela pour tous les différents stades de la maladie.

Voici maintenant un tableau dans lequel nous avons comparé les 3 réactions : celle de HECHT, de KAHN et de MÜLLER :

STADES DE LA MALADIE	Total	H K + MBR +	H/ K/ — MBR —	H K + MBR —	H K + MBR —	H K + MBR +	H K + MBR —	H K — MBR +	H K — MBR +
Syphilis primaire	30	9 39,9%	14 46,6%	»	3 9,9%	»	1 3,3%	2 6,6%	1 3,3%
Syphilis secondaire	62	58 92,2%	»	4 1,6%	»	»	»	1,6%	2 3,2%
Syphilis tertiaire	21	12 56,4%	5 23,5%	»	»	»	»	2 9,4%	3 10,7%
Syphilis nerveuse	10	5 50%	3 30%	»	»	»	1 10%	1 10%	»
Syphilis fin de traitement	18	10 55,5%	5 27,7%	»	»	»	»	1 5,5%	1 5,5%
Syphilis latente	357	113	129	8	2	5	15	52	33
Affection non syphilitique	22	1	18	1	»	»	»	»	2
Malades ayant reçu injection de dmelcos	10	»	»	»	»	»	1	»	6

Dans la syphilis primaire on ne trouve que 3 % des cas dans lesquels la méthode de Hecht nous a donné un résultat

positif alors que le Müller était négatif. Par contre, dans 3,3 % des cas, ce qui nous ramène déjà presque à égalité, les méthodes de KAHN et de MÜLLER ont donné des résultats opposés. Enfin, 6 % des sérums examinés ont donné des résultats positifs seulement avec la réaction de MÜLLER, ce qui démontre suffisamment sa sensibilité à la période primaire.

Dans la syphilis secondaire on a des résultats qui semblent peut-être un peu moins en faveur pour la M. B. R. II. Il faut, du reste, considérer qu'à ce stade de la maladie on trouve 92,2 % de positivité avec toutes les méthodes. C'est l'époque où la syphilis est la plus facile à dépister, tant sérologiquement que cliniquement, et point n'est besoin alors de méthode très sensible.

Dans la syphilis tertiaire, par contre, l'avantage de la M. B. R. II est très nettement mis en valeur et c'est ici 11 % des cas qui seraient passés inaperçus si l'on n'avait pas pratiqué le Kahn et le Müller, 9,4 % de plus si la M. B. R. II avait été omise. Or, la syphilis tertiaire, au point de vue diagnostic, n'est pas toujours aisée quand l'anamnèse ne peut être faite et le traitement a une valeur considérable. Dans ce cas les méthodes d'hémolyse se montrent souvent insuffisamment sensibles et il est de toute nécessité, nous semble-t-il, de pratiquer la M. B. R. II. Voici, à ce propos, une observation fort intéressante que nous détachons ici spécialement pour en faire ressortir toute la valeur :

P. J..., 27 ans. C'est un homme qui présente une gomme syphilitique sur l'amygdale gauche, il ne se rappelle pas avoir jamais présenté d'accident syphilitique; on fait une prise de sang et le Wassermann se montre négatif, on essaye donc un traitement symptomatique qui n'amène aucune amélioration. Le malade se plaignant de céphalée constante et la lésion présentant un aspect caractéristique, on refait une prise de sang, encore une fois avec les méthodes d'hémolyse seulement (B. W. Hecht) le résultat est encore une fois négatif, une troisième prise de sang pratiquée trois semaines plus tard donne le résultat sérologique suivant :

B. W.	0
Hecht	0
C. M.	0
Vernes	0
Kahn	++
Muller	++

Le traitement antisyphilitique est immédiatement institué. Par la suite, probablement sous l'influence d'une sorte de réactivation, la sérologie de ce malade est devenue positive fortement avec toutes les méthodes.

Ce cas n'est malheureusement pas assez rare et montre bien toute l'importance qu'il faut accorder aux réactions de floculation, la M. B. R. II en particulier.

La syphilis nerveuse et l'hérédo-syphilis sont, pour le moins, aussi démonstratives. Dans tous les cas notre statistique ne relève aucun exemple à l'avantage des méthodes d'hémolyse, tandis que c'est à 20 % également répartis du reste entre le Kahn et le Müller que se monte le total des sérums dépistés comme étant syphilitiques par les méthodes de floculation.

Pour ce qui est de la syphilis latente, la M. B. R. II suit ici la règle générale qu'elle semble bien s'être tracée, à savoir qu'elle se trouve nettement supérieure à celle de HECHT et sensiblement l'égale de celle de KAHN. C'est, en effet, une remarque que nous ferons tout de suite, à savoir que dans la majorité des cas il nous a été donné d'observer que la concordance des résultats fournis par ces deux dernières méthodes a été presque parfaite en bloc de 4 exemples différents sur 217 cas positifs et encore ces derniers sont-ils à l'avantage de la M. B. R. II. Or la sensibilité de la méthode de Kahn est loin d'être mise actuellement en doute, et c'est elle, parmi les techniques classiques, qui a donné les meilleurs résultats.

La sensibilité, telle est donc la première qualité, et non la moindre, que présente la M. B. R. II. Nous pensons l'avoir suffisamment démontré par la statistique ci-contre, ainsi que par nos observations.

Que dire de sa spécificité? Nous abordons une question extrêmement délicate et d'ordre général qui est loin d'être définitivement tranchée. Nous ne chercherons pas à prendre

parti, mais seulement à examiner, comparativement avec les autres résultats obtenus.

Il semble bien se dégager, en tout premier lieu, que sur un point particulier cette spécificité soit mise quelquefois en défaut. Nous voulons parler des malades porteurs de bubons ou de chancres *mous* et ayant reçu une injection de Dmelcos. Dans ce cas, et c'est un fait que nous avons déjà souligné, la sérologie devient rapidement et fortement positive dans le sang de ces malades après une moyenne de 2 à 4 injections (les mêmes résultats sont, du reste, obtenus avec celle de KAHN). Cette fausse spécificité disparaît, du reste, au bout d'un mois à six semaines environ. C'est un fait qu'il ne faut pas ignorer et il est facile d'éviter les erreurs de ce genre pour peu qu'on connaisse son malade. La correction à faire consistera à ne pratiquer l'examen sérologique, au point de vue syphilitique, chez ces malades qu'après une période de 2 mois partant de la première injection, ce qui nous mettra aisément à l'abri d'une faute de diagnostic. Il n'est pas inutile non plus de répéter que les « ballons » obtenus se montrent, dans ces circonstances, précocement et avec une prédilection marquée dans les tubes contenant la plus petite dose de sérum, fait anormal qui, par lui-même, mettra immédiatement en éveil l'attention du sérologiste. Ce défaut ne s'observerait pas avec les réactions d'hémolyse.

De toute façon nous remarquerons le faible pourcentage en faveur de la M. B. R. II pour sa fausse positivité en cas de non-spécificité. Sur 22 cas observés (tuberculose, maladies fébriles, néoplasmes) 18 se sont montrés négatifs, 2 seulement positifs (concordance avec la méthode de Kahn). Notons aussi en passant que la grossesse ne nous semble pas devoir donner de fausse réaction.

Nous avons examiné le sang de plusieurs parturiantes sans jamais retrouver de cas positif en dehors d'une syphilis avouée ou diagnostiquée cliniquement. En somme, il est possible d'affirmer que la M. B. R. II possède une valeur spécifique au moins équivalente aux autres réactions couramment employées.

Nous arrivons enfin aux questions accessoires, telles que la maniabilité par exemple. La méthode que nous employons.

pour pratiquer la réaction de MÜLLER a été contrôlée par nous avec régularité et nous amène aux conclusions suivantes :

1^o La préparation de l'antigène colloïdal est relativement simple. Le tour de main nécessaire à sa bonne confection s'acquiert avec rapidité et permet d'obtenir une préparation utilisable dans le temps relativement court de 12 minutes, temps égal à celui demandé pour la préparation de l'antigène de KAHN. La conservation de l'extrait pur et sa manipulation sont également très simples.

2^o Le temps employé à la préparation des sérums n'est pas plus long que pour les autres méthodes. La durée d'étuvation est beaucoup plus courte que pour le Hecht. Enfin la durée totale de l'opération, lecture comprise, demande une à deux heures au maximum (lecture précoce). La lecture tardive demande, bien entendu, plus de temps (24 heures) mais elle n'est pas indispensable et la première peut suffire amplement.

3^o Enfin le matériel utilisé, si ces caractéristiques doivent être scrupuleusement observées, est un matériel courant et les tubes à hémolyse, bocaux et pipettes indispensables se trouvent dans tout laboratoire convenablement outillé.

Nous insisterons, pour terminer, sur l'utilité d'employer la méthode de centrifugation tant pour les sérums que pour les L. C. R. qui nous a toujours donné des résultats aussi rapides qu'excellents.

Enfin nous terminerons ce chapitre par une statistique que nous empruntons au docteur POEHLMAN et qui l'a pratiquée, lui, avec la M. B. R. I.

STADES DE LA MALADIE	Total	B BW SG MBR	+ + + -	B BW SG MBR	- - - -	B BW SG MBR	+ + + -	BW SG MBR	+ - +	BW SG MBR	+ - +	BW SG MBR	- + -	BW SG MBR	- + -	BW SG MBR	- + -
Syphilis primaire	43	11 29,59%		26 60,47%		» »		2 4,65%		» »		1 2,32%		1 2,32%		2 4,64%	
Syphilis secondaire	59	55 93,22%		» »		» »		2 3,38%		» »		1 1,7%		1 1,7%			
Syphilis tertiaire	54	35 64,81%		8 14,81%		2 3,71%		» »		2 3,71%		» »		3 5,55%		4 4,71%	
Syphilis nerveuse	112	55 49,11%		37 33,03%		1 0,9%		» »		» »		3 2,68%		13 11,6%		3 2,68%	
Syphilis en fin de traitement	24	14 58,33%		2 8,33%		» »		» »		1 4,17%		1 4,17%		3 20,83%		1 4,17%	
Syphilis latente	1123	373 32,21%		434 38,60%		22 1,96%		6 0,53%		13 1,16%		16 1,42%		172 15,32%		87 7,75%	
Syphilis congénitale	54	31 57,41%		12 18,52%		2 3,71%		» »		» »		» »		7 12,96%		4 7,40%	
Syphilis de naissance	57	31 54,39%		12 21,05%		» »		» »		» »		» »		7 12,28%		7 12,28%	

MALADIES NON SYPHILITIKES : 447 CAS

Sains peu malades	275	» »		221 94,91%		» »		» »		» »		11 4%		3 1,09%		
Tuberculose	40	» »		35 87,5%		» »		» »		» »		4 10%		1 2,5%		
Maladies avec température	139	» »		121 87,05%		» »		» »		» »		15 10,79%		3 2,16%		
Tumeur	20	»		20 100%		»		»		»		3 2,16%		»		

CHAPITRE IV.

LA RÉACTION DE MÜLLER ENVISAGÉE AU POINT DE VUE CHIMIO-PHYSIQUE

La réaction de MÜLLER, que nous avons étudiée au cours des pages précédentes, est une variété particulière des réactions de floculations et qui fait partie du même groupe que celle de SACHS-GEORGI, VERNES, KAHN, MEINICKE, etc..

Ces réactions de floculation, nous l'avons dit en débutant, sont les réactions à lecture directe, le floculat formé visible à l'œil nu étant la preuve du phénomène alors que dans les réactions d'hémolyse on est obligé de se servir d'un artifice de préparation, le complexe hémolytique, le phénomène de fixation du complément se passant d'une façon inaccessible à nos sens.

Qu'est-ce donc que la floculation? C'est la précipitation d'un colloïde, la rupture de l'équilibre colloïdal. Il nous faut donc définir, en quelques mots, ce que c'est qu'un colloïde. On se souvient de la classique expérience de GRAHAM divisant les corps en solution suivant leur degré de diffusion à travers une membrane, en deux catégories : un premier groupe où se rangent ceux qui dialysent facilement et donnent un résidu cristallin, ce sont les cristalloïdes; un autre comprenant les corps diffusant mal ou pas du tout et qui donnent un résidu amorphe, ce sont les colloïdes.

Les colloïdes, ou plus exactement l'état colloïdal longtemps connu comme un système homogène s'est montré, au contraire, après des recherches plus précises, comme un système hétérogène, une fausse solution dans laquelle le corps, soi-disant dissous, se trouve réduit à l'état de particules très fines mais

réelles, les micelles, douées de mouvements browniens et facilement mises en évidence par l'ultra-microscope, les phénomènes lumineux (réfraction, tyndallisation), etc. Mais ces corps artificiellement réunis par ce phénomène appartiennent, en réalité, à des familles chimiques très différentes. Il s'agit donc d'un état particulier, qu'il est possible d'imposer à des substances quelconques et caractérisé par les signes que nous avons indiqués.

Par quel phénomène, maintenant, se fait-il que ces fausses suspensions, que ces micelles toujours en mouvement ne tendent pas à obéir aux lois de la pesanteur et de l'attraction universelle et restent en équilibre dans le liquide sans s'agglomérer? C'est ici qu'intervient un facteur d'importance primordiale qui est l'ionisation des micelles. Chacune de ces particules, en effet, est pourvue d'une charge électrique de signe variable, mais toujours le même suivant le colloïde en suspension. Il est donc aisé de comprendre que les micelles chargées d'électricité de même nom vont tendre à se repousser et braver ainsi les lois de l'attraction. Imaginons maintenant que pour une cause quelconque la charge électrique vienne à diminuer ou à changer de signe, aussitôt l'équilibre va être rompu et les micelles retombant dans la loi générale vont chercher à s'agglomérer formant ainsi des masses de plus en plus grosses et qui finiront par troubler le liquide qui les contient : la floculation s'est produite et l'on voit que le flocculat n'est autre chose que l'agrégat formé par les micelles d'un colloïde. Ce phénomène se produit, du reste, d'une façon progressive et régulière dans toute suspension colloïdale qui elle-même n'est qu'une phase de l'état physique des corps. Mais la destruction de l'équilibre en ce cas est moins brutale et passe par les quatre périodes suivantes : la coagulation, gonflement ou hydratation des micelles qui va permettre leur coagulation (deuxième temps), puis floculation et enfin sédimentation (c'est cette dernière période qu'on cherche à obtenir artificiellement et d'une manière plus rapide en soumettant à la centrifugation une suspension dont on a au préalable détruit l'équilibre colloïdal).

Or l'expérience nous apprend que toute la charge électrique

des micelles est répartie à leur périphérie (couche périgranulaire) et que tout le noyau central n'est pour ainsi dire qu'une impureté. Cette couche étant très mince et ne formant qu'une infime partie du granule on conçoit aisément qu'il ne faille pas de bien graves perturbations pour la détruire, par conséquent pour créer la floculation.

Toutes ces données peuvent s'appliquer exactement au sérum sanguin qui possède, lui aussi, un pouvoir floculant, pouvoir floculant dénué du reste de toute valeur spécifique et qu'on retrouve partout indifféremment.

Examinons donc quelles peuvent être dans un sérum syphilitique les causes qui entraînent ce mécanisme et les raisons qui les font se produire semblant créer une spécificité qui n'existerait pas.

Il est du reste très facile d'augmenter par un artifice de préparation ce pouvoir floculent ou celui du colloïde, ce qui revient au même, fait fréquemment mis en pratique dans les réactions courantes (emploi d'antigène cholestériné concentré).

À l'heure actuelle on se trouve en présence de deux grandes théories pour expliquer le mécanisme de la floculation dans les réactions sérologiques de la syphilis :

Une théorie physico-chimique, celle dont nous avons déjà dit quelques mots. L'introduction, dans un système colloïdal électro-positif ou amphotère, et qui serait fourni par les globulines du sérum syphilitique, d'un colloïde électro-négatif formé par l'antigène;

Une théorie immunologique, celle qui est soutenue par SACHS et l'école de Heidelberg fondée sur le pouvoir antigénique des lipoides.

Seulement l'immunité elle-même n'est-elle pas autre chose qu'une propriété physico-chimique acquise par le sérum de l'animal immunisé? Il est difficile de trancher, étant donné l'état actuel des choses et les deux théories aussi séduisantes l'une que l'autre, qui conservent leurs ardents défenseurs. Nous nous contenterons donc de poser le problème, une fois de plus, sans chercher à le résoudre encore, bien des données nous faisant défaut.

La réaction de MÜLLER est caractérisée par un genre de

floculation particulier, déjà entrevu par HECIT puis laissé de côté. Elle se produit dans des conditions physiques (densité pH) particulières et bien étudiées de la chimio-physique biologique. Elle est, semble-t-il, comme un aboutissant, plus exactement un stade ultime des méthodes de floculation jusqu'alors employées.

Dans la réaction de SACHS-GEORGI le floculat est composé de fines granulations dispersées, difficiles à déceler à l'œil nu et dont la lecture se fait au photomètre.

La réaction de MEINICKE qui est une opacification par gonflement et agglutination des micelles, marque déjà une précipitation plus accentuée.

Celle de KAHN présente des flocons assez volumineux pour être facilement distingués à l'œil nu.

Enfin la réaction de MÜLLER est une agglutination et une condensation des flocons obtenus en un conglomerat unique flottant au milieu du liquide.

Ainsi sont nettement exposés les stades successifs de condensation dont l'aboutissant naturel semblerait être le gel dans lequel toute la masse serait prise en un seul bloc. C'est ce qui a permis de penser que la réaction de MÜLLER était un début de gel.

CONCLUSIONS

Le laboratoire moderne ne nous offre, à l'heure actuelle, qu'un choix déjà trop important de réactions pour le dépistage de la syphilis à l'aide du sérum sanguin (aussi bien réactions d'hémolyse que réactions de floculation).

Il semble donc bien évident dès le premier abord qu'il est inutile de surcharger l'étude de la sérologie avec un nombre toujours croissant de méthodes qui viennent, bien souvent d'une fusion peu utile, la compliquer en n'apportant que des modifications de détail, et qui ne méritent de ce fait qu'une mention bibliographique.

Il en est autrement avec la réaction de MÜLLER et nous pensons avoir suffisamment démontré dans les chapitres qui précèdent qu'elle était digne de prendre une place honorable, sinon prééminente, auprès des réactions devenues classiques.

Nous disions plus haut quelles étaient les caractéristiques d'une bonne réaction et nous espérons avoir prouvé que celle de MÜLLER les présentait.

Nous résumons en quelques mots ces avantages :

1° Avantages de la M. B. R. II au point de vue sensibilité.

Il suffit de se reporter aux chapitres qui précèdent et de considérer le tableau comparatif que nous y établissons avec le Kahn et le Hecht pour nous rendre compte qu'elle l'emporte de loin sur cette dernière et se trouve absolument sur le même pied que la première qui, à juste titre est considérée à l'heure actuelle comme une des réactions les plus sensibles.

Si donc la M. B. R. II ne possède pas un *avantage* réel de ce côté, du moins ne se trouve-t-elle à aucun moment en état d'infériorité.

2° Au point de vue spécifique la question est encore plus délicate, et sans chercher à entrer dans des discussions théo-

riques, il nous suffira de nous baser encore une fois sur la statistique que nous avons établie, ainsi que d'autres antérieures dont nous avons fait mention pour voir que cette spécificité apparente ne se trouve mise en défaut que dans un nombre de cas exceptionnellement rares et que dans le cas de malades ayant reçu une injection de Dmelcos en particulier, la modification subie par la réaction (positivité précoce dans les tubes contenant la plus petite dose de sérum) peut servir d'avertissement préalable du moment que ce fait est connu. Ici encore tout au moins la M. B. R. II se montre supérieure en moyenne aux réactions d'hémolyse, et soutient à son avantage la comparaison avec le Kahn.

3^o Enfin il existe un troisième point, peut-être de second plan, mais qui a néanmoins une grosse importance; ce sont les avantages techniques qu'elle présente et sur lesquels nous insisterons une dernière fois.

A) Bien que relativement délicate, la confection de l'antigène colloïdal, dont l'extrait concentré est livré dans le commerce, ne réclame pas une habileté particulière ni un matériel compliqué.

Il est donc facile d'obtenir une bonne suspension antigénique qu'on pourra utiliser en toute conscience.

B) La durée nécessaire à toutes les manipulations ne dépasse guère celle des réactions les plus courtes, et un résultat (lecture comprise bien entendu) peut être obtenu dans les deux ou trois heures qui suivent la coagulation du tube de sang (ce temps de coagulation est indispensable pour n'importe quelle réaction).

C) Enfin la lecture grâce au conglomerat caractéristique se trouve facilitée d'une façon vraiment prodigieuse et évite presque automatiquement, et cela sans entraînement spécial préalable un diagnostic douteux (cas trop souvent possible avec la réaction de Kahn).

En résumé, le professeur MÜLLER, de Vienne, avec sa nouvelle réaction, nous fournit un instrument sensible et pratique qui nous permet d'augmenter nos possibilités de dépister ce fléau qu'est la syphilis.

Remarquablement sensible, spécifique autant qu'il est permis

de le demander à une réaction avec nos méthodes modernes, la M. B. R. II met à notre disposition une technique simple et brillante, et nous espérons la voir passer dans un avenir que nous souhaitons le plus bref possible dans le domaine de la pratique courante, où elle saura rendre, nous en sommes persuadé et pensons l'avoir suffisamment démontré, des services considérables que nous sommes en droit d'attendre d'elle.

Dr LEVIN.

VU :

Le Président de Thèse,
GOUGEROT.

VU :

Le Doyen,
BALTHAZARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- SOCIÉTÉ DES NATIONS : Organisation d'hygiène. Rapport de la II^e Conférence de laboratoire sur le sérodiagnostic de la syphilis, tenu à Copenhague du 21 mai au 4 juin 1928 (Genève, 1928).
- MÜLLER (R.) : Réaction de congglomération avec les sérums syphilitiques. XIV^e Congrès de la Soc. allem. de Dermatol., tenu à Dresde, du 13 septembre 1925, in *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1925.
- HENCK et MÜLLER : La réaction de congglomération pour le sérodiagnostic de la syphilis. Discussion par Poehlmann Münch. dermat. Gesellsch., 18 décembre 1925.
- ABADJEFF : Essai de sérodiagnostic de la syphilis au moyen de la réaction de congglomération de Müller. *Med. Klin.*, 1927, n° 50, p. 1936.
- LOFFERT (Marg.) : Valeur de la réaction de congglomération de Müller. *Deut. med. Woche*, 1927, n° 42, p. 1783.
- BABUCH : Sur la réaction de congglomération de Müller dans la syphilis. *Deut. Med. Woch.*, 1928, n° 31, p. 1295.
- BLUMENTHAL et JAFFE : Recherches sur les perfectionnements techniques du sérodiagnostic de la syphilis. *Dermatol. Zeitschr.*, t. III, p. 54, 1928.
- BOAS : La réaction de congglomération de Müller. *Soc. danoise de dermatol.*, 7 mars 1928.
- FUNCK : Etude de la réaction de congglomération de Müller. *Med. Klin.*, 1928, n° 12, p. 454.
- HALLMANN : La réaction de congglomération de Müller. *Münch. Med. Woch.*, 1928, n° 9, p. 416.
- MAYSER : Essai de sérodiagnostic de la syphilis au moyen de la réaction de congglomération de Müller. *Klin. Woch.*, 1928, n° 17, p. 792.
- MÜLLER (R.) : Réponse aux critiques d'Abadjeff. *Med. Klin.*, 1928, n° 8, p. 300.
- MÜLLER (R.) : La réaction de congglomération dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien. *Deut. Med. Woch.*, 22 juin 1928, n° 25, p. 1032.
- OTTO : Valeur de la réaction de congglomération de Müller pour le sérodiagnostic de la syphilis. *Archiv. f. Hyg.*, 1928, p. 94.
- POEHLMANN : Sur la réaction de congglomération de Müller. *Dermatol. Woch.*, 1928, n° 8, p. 264.
- VENTURI : Premières recherches sur la réaction de congglomération de Müller. *Dermosifiliografo*, 1928, n° 4, p. 211.

- VOLTERRA : La réaction de conglomération de Müller pour le diagnostic de la syphilis. *Rev. de Clin. Méd.* (Firenze), t. XXIX, n° 4, 29 février 1928, p. 186.
- WERDENBERGER : Recherches sérologiques comparatives au sujet de la réaction de conglomération de Müller. *Wien. med. Woch.*, 1928, n° 5, p. 152.
- LECHNER : Recherches sur la réaction de conglomération. *Dermat. Woch.*, 18 juillet 1929.
- E. MEINICKE : Arb. aus dem Staats-Inst. f. exp. Therapie. M 21, Iéna, 1928; *Klin. Woch.*, 15 janvier 1929, n° 3; *Klin. Woch.*, 4 juin 1928, n° 23; *Münch. med. Woch.*, 1929, n° 8, p. 318; n° 15, p. 628; n° 47, p. 1695.
- BEYRENTHER : *Klin. Woch.*, 1929, n° 39.
- HOLM : *Münch. med. Woch.*, 1929, n° 15.
- LAUBENHEIMER : 52 Tagung d. Vereinigung Sudevest, deutsch. Dermatol., Francfort, 2-3 mars 1929, in *Zbl. f. Hautkrkh.*, t. XXX, p. 565.
- LÖWY : *Dermatol. Woch.*, 1929, n° 25.
- SAITO : *Med. Klin.*, 1929, n° 39.
- MÜLLER (R.) : Réaction de floculation simplifiée pour les examens du liquide céphalo-rachidien. *Klin. Woch.*, 26, 5 juillet 1930.
- BERGEL : Recherches sérologiques avec la méthode d'opacification simplifiée de Müller. *Wien. Klin. Woch.*, 11 septembre 1930.
- HOMBRIA : La réaction de Müller (M. B. R. II) dans le sérodiagnostic de la syphilis. *Actas dermosifiligr.*, mai 1930.
- KUDLICH : Etude comparative des séroréactions de Wassermann, Müller et Meinicke. *Med. Klin.*, 19 septembre 1930.
- MOHRMANN et HAJOS : Recherches sur la méthode d'opacification simplifiée de Müller. *Münch. Med. Woch.*, 1^{er} août 1930.
- MÜLLER (R.) : Essai d'une technique simplifiée de ma réaction de conglomération. *Med. Woch.*, 9 octobre 1929.
- PIELTAIN et MANSO : Contribution à l'étude de la réaction de conglomération de Müller pour le sérodiagnostic de la syphilis. *Actas dermosifiligr.*, mai 1930.
- KREUZER : Les résultats fournis par la réaction de Müller simplifiée. *Deutsch. Med. Woch.*, 27 février 1931.
- BORRIEN : La réaction de Müller dans le diagnostic de la syphilis, sa comparaison avec les réactions d'hémolyse et la réaction de Kahn. *Bull. Méd.*, 9 mai 1931.
- RICARDO MORAGAS : La réaction de pelotonnement de Müller n° 2 dans le diagnostic de la syphilis. *Ecos Espan. de derm. y syfil.* Février 1930.
- DEMANCHE (R.) : Les réactions de floculation et le sérodiagnostic de la syphilis. *Bull. Méd.*, 30 janvier 1932.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER : Historique.....	15
CHAPITRE II : La réaction de Müller.....	19
CHAPITRE III : Utilisation pratique de la M. B. R. et observations personnelles.....	31
CHAPITRE IV : La réaction de Müller envisagée au point de vue chimio-physique.....	60
CONCLUSIONS.....	65
BIBLIOGRAPHIE	70

SOCIÉTÉ GÉNÉRALE D'IMPRIMERIE ET D'ÉDITION

1, RUE DE LA BERTAUCHE, SENS. — 9-32.
